

Anhang II
Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Das Verfahren betrifft einen Antrag gemäß Artikel 10 Absatz 1 der Richtlinie 2001/83/EG, einen Antrag auf Genehmigung eines Generikums für Ibuprofen NVT, 400 mg, Weichkapseln und beruht auf der von Litauen am 8. Juni 2022 erteilten Genehmigung für das Inverkehrbringen. Das Referenzarzneimittel ist Nurofen Rapid 400 mg.

Während des Verfahrens der wiederholten Anwendung (Repeat Use Procedure, RUP) berichtete Spanien von erheblichen Problemen in Bezug auf die Bioäquivalenz, die auch während der Koordinierungsgruppe für das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und das dezentralisierte Verfahren – Humanarzneimittel (CMDh) ungelöst blieben; daher wurde das Verfahren an den Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) weiterverwiesen. Am 17. November 2023 leitete Litauen dieses Befassungsverfahren gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG ein.

Ibuprofen NVT und zugehörige Bezeichnungen ist eine Weichkapsel, die 400 mg Ibuprofen enthält. Es handelt sich um ein nichtsteroidales Antiphlogistikum (NSAID), das wirkt, indem es die Prostaglandinsynthese durch eine kompetitive und reversible Hemmung der verschiedenen Cyclooxygenase-(COX)-Isoformen sowohl auf peripherem Niveau als auch im zentralen Nervensystem verhindert.

Die vorgeschlagene Indikation von Ibuprofen NVT lautet wie folgt: „symptomatische Linderung leichter bis mäßiger Schmerzen, wie Kopfschmerzen, Zahnschmerzen, Regelschmerzen/Dysmenorrhoe, Muskelschmerz (Kontrakturen) oder Rückenschmerzen, febrile Zustände. Dieses Arzneimittel ist für Erwachsene und Kinder ab 12 Jahren indiziert.“

Das Befassungsverfahren wurde aufgrund unterschiedlicher Ansichten zur Abweichung der medianen T_{max} zwischen dem zuzulassenden Arzneimittel und dem Referenzarzneimittel, Nurofen rapid 400 mg Weichkapseln, eingeleitet, die akzeptabel ist, damit eine Einstufung als bioäquivalent möglich ist. In diesem Fall war Spanien der Auffassung, dass ein hinreichender Nachweis für die Bioäquivalenz zwischen dem Generikum und dem Referenzarzneimittel fehle und folglich ein potenzielles schwerwiegendes Risiko für die öffentliche Gesundheit bestehe, das die Zulassung des Arzneimittels verhindere.

Gesamtzusammenfassung der wissenschaftlichen Beurteilung des CHMP

Nach Überprüfung der vom Antragsteller vorgelegten Daten gelangte der CHMP zu dem Schluss, dass die Bioäquivalenz zwischen dem Generikum und dem Referenzarzneimittel nicht nachgewiesen wurde.

Zum Zeitpunkt der Anwendung sowohl des dezentralisierten Verfahrens als auch des Verfahrens der wiederholten Anwendung und zu Beginn der vorliegenden Befassung wurde in der geltenden Leitlinie zur produktspezifischen Bioäquivalenz von Ibuprofen (EMA/CHMP/356876/2017) bereits die T_{max} als ein wichtiger pharmakokinetischer (PK) Parameter identifiziert, der bei der Beurteilung der Bioäquivalenz von Formulierungen mit sofortiger Wirkstofffreisetzung zum Einnehmen, die 200 mg bis 800 mg Ibuprofen enthalten, zu berücksichtigen ist; insbesondere erforderte die genannte produktspezifische Leitlinie, dass die T_{max} zwischen dem Prüfpräparat und dem Referenzarzneimittel einen vergleichbaren Median und eine vergleichbare Spanne aufweist. In der vorgelegten Studie wurde die Bioäquivalenz mit dem Referenzarzneimittel für die C_{max} und die AUC nachgewiesen, aber die mediane T_{max} war nicht vergleichbar (ein Median [1,27 h] ist fast doppelt so hoch wie der andere [0,67 h], was sich in einer Differenz von 87,5 % niederschlägt). Der CHMP stellte ferner fest, dass die T_{max} ein Indikator für die Absorptionsrate ist, der eine höhere Empfindlichkeit als die C_{max} aufweist, während die Absorptionsrate den Beginn der Wirkung bestimmt und daher klinisch relevant ist. Der Post-hoc-Ersatz des T_{max} -Parameters durch einen anderen Parameter, die T_{onset} , kann auch aus methodischen Gründen nicht vom CHMP akzeptiert werden.

Angesichts der insgesamt verfügbaren Daten ist der CHMP der Auffassung, dass die Bioäquivalenz zwischen dem Generikum und dem Referenzarzneimittel nicht nachgewiesen wurde, und ist daher der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Generikums negativ ist.

Daher empfiehlt der CHMP die entsprechende Versagung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen, der von dem Verfahren der wiederholten Anwendung betroffen ist, und die entsprechende Aussetzung der bereits erteilten Genehmigungen für das Inverkehrbringen. Für die Aufhebung der Aussetzung ist die Bioäquivalenz zwischen dem Generikum und dem Referenzarzneimittel für alle Kriterien nachzuweisen (90%-Konfidenzintervall: 80,00 – 125,00 % für AUC_{0-t} und C_{max} ; vergleichbarer Median [≤ 20 % Differenz, 80,00–125,00 %] und Spanne für T_{max}).

Begründung der Stellungnahme des CHMP

In Erwägung nachstehender Gründe:

- Der Ausschuss berücksichtigte die Befassung gemäß Artikel 29 Absatz 4 der Richtlinie 2001/83/EG.
- Der Ausschuss betrachtete die Gesamtheit der vom Antragsteller vorgelegten Daten in Bezug auf die erhobenen Einwände als potenzielles Risiko für die öffentliche Gesundheit.
- Der Ausschuss war der Ansicht, dass die mediane T_{max} des Generikums und des Referenzarzneimittels nicht vergleichbar sind.
- Der Ausschuss gelangte zu dem Schluss, dass die verfügbaren Daten die Bioäquivalenz von Ibuprofen NVT 400 mg Weichkapsel mit dem Referenzarzneimittel nicht nachweisen.

Der Ausschuss ist daher der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis von Ibuprofen NVT 400 mg Weichkapseln ungünstig ist.

Daher empfiehlt der Ausschuss die Versagung des Antrags auf Genehmigung für das Inverkehrbringen und die Aussetzung der bestehenden Genehmigungen für das Inverkehrbringen.

Die Bedingung für die Aufhebung der Aussetzung der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen ist in Anhang III des Gutachtens des CHMP dargelegt.